Med Clin (Barc). 2016;xxx(xx):xxx.e1–xxx.e7

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Conferencia de consenso

Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna

Ana Villegas[a,*], Beatriz Arrizabalaga[b], Santiago Bonanad[c], Enrique Colado[d], Anna Gaya[e], Ataúlfo González[a], Isidro Jarque[c], Ramiro Núñez[f], Emilio Ojeda[g], Alberto Orfao[h], José-María Ribera[i], Vicente Vicente[j], Álvaro Urbano-Ispizua[e] y Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

[a] *Servicio de Hematología, Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Madrid, España*
[b] *Servicio de Hematología, Hospital Cruces, Bilbao, España*
[c] *Servicio de Hematología, Hospital La Fe, Valencia, España*
[d] *Servicio de Hematología y Área de Gestión Clínica de Laboratorio de Medicina, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España*
[e] *Servicio de Hematología, Hospital Clínic, Barcelona, España*
[f] *Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España*
[g] *Servicio de Hematología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España*
[h] *Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España*
[i] *Servicio de Hematología Clínica, Instituto Catalán de Oncología-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España*
[j] *Servicio de Hematología, Hospital Morales Meseguer, Murcia, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 17 de septiembre de 2015
Aceptado el 1 de diciembre de 2015
On-line el xxx

Palabras clave:
Hemoglobinuria paroxística nocturna
Células progenitoras hematopoyéticas
Mutación

RESUMEN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal de las células progenitoras hematopoyéticas originada por la mutación adquirida del gen fosfatidil-inositol-glicano del grupo A, situado en el brazo corto del cromosoma X. Se caracteriza por anemia hemolítica intravascular, tendencia a la trombosis y un componente variable de insuficiencia medular. Otras complicaciones derivadas de la hemólisis son disfagia, disfunción eréctil, dolores abdominales, astenia e insuficiencia renal crónica (un 65% de los pacientes). La enfermedad afecta por igual a ambos sexos y puede aparecer a cualquier edad, con una mayor incidencia en la tercera década de la vida. Actualmente, el diagnóstico se basa en la detección de poblaciones celulares con marcadores asociados al déficit de glucosil-fosfatidil-inositol mediante citometría de flujo. Durante años, el pilar terapéutico de la HPN hemolítica era el soporte transfusional. Un gran avance en el tratamiento ha sido la aprobación del anticuerpo monoclonal humanizado eculizumab, que bloquea la proteína C5 del complemento impidiendo su activación, y por tanto, la hemólisis. Diversos estudios han confirmado que el tratamiento con eculizumab evita o disminuye el requerimiento transfusional, reduce la probabilidad de trombosis, mejora la sintomatología asociada y la calidad de vida de los pacientes con HPN, mostrando un aumento de la supervivencia. Este rápido avance en el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento hace necesario adaptar y homogeneizar las directrices de actuación clínica en el manejo de pacientes con HPN.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

Keywords:
Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
Hematopoietic progenitor cells
Mutation

ABSTRACT

Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is an acquired clonal disorder of the haematopoietic progenitor cells due to a somatic mutation in theX-linked *phosphatidylinositol glycan class A gene*. The disease is characterized by intravascular haemolytic anaemia, propensity to thromboembolic events and bone marrow failure. Other direct complications of haemolysis include dysphagia, erectile dysfunction, abdominal pain, asthenia and chronic renal failure (65% of patients). The disease appears more often in the

* Autora para correspondencia.
Correo electrónico: anamaria.villegas@salud.madrid.org (A. Villegas).

http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012
0025-7753/© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Villegas A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Med Clin (Barc). 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012

third decade of life and there is no sex or age preference. Detection of markers associated with glucosyl phosphatidyl inositol deficit by flow cytometry is currently used in the diagnosis of PNH. For years, transfusions have been the mainstay *of therapy* for *PNH.* A breakthrough in treatment has been the approval of the humanized monoclonal antibody eculizumab, which works by blocking the C5 complement protein, preventing its activation and therefore haemolysis. Several studies have confirmed that treatment with eculizumab avoids or decreases the need for transfusions, decreases the probability of thrombosis, improves the associated symptomatology and the quality of life in patients with PNH, showing an increase in survival. Because of rapid advances in the knowledge of the disease and its treatment, it may become necessary to adapt and standardize clinical guidelines for the management of patients with PNH.
© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal de las células progenitoras hematopoyéticas que se origina por la mutación adquirida del gen *phosphatidylinositol glycan class A gene* (*PIGA-A*, «fosfatidil-inositol-glicano grupo A»), situado en el brazo corto del cromosoma X[1]. Como consecuencia de dicha mutación, no se sintetiza el grupo de anclaje *glucosyl phosphatidyl inositol* (GPI, «glucosil-fosfatidil-inositol») necesario para que numerosas proteínas de membrana se fijen a la superficie celular. Dentro de estas proteínas se encuentran el inhibidor de lisis reactiva de la membrana MIRL (CD59) y el factor acelerador de la degradación del complemento DAF (CD55), ambos inhibidores fisiológicos de la activación del complemento. Como consecuencia de este déficit, los eritrocitos son más sensibles a la acción lítica del complemento, produciéndose hemólisis y activación plaquetaria, entre otros efectos[2,3].

La enfermedad puede aparecer en cualquier edad, dándose una mayor incidencia en la tercera década de la vida; la distribución entre sexos es similar[2].

Clínicamente, la HPN se caracteriza por una hemólisis intravascular, propensión a sufrir trombosis y un componente variable de insuficiencia medular[4]. En la actualidad la HPN se considera una enfermedad sistémica, en la que varios órganos pueden estar afectados debido al déficit de óxido nítrico (NO) y a los episodios trombóticos, especialmente el hígado, el riñón, el sistema nervioso central, el pulmón y/o el corazón[4,5]. La hemoglobinuria, signo que da nombre a la enfermedad, puede no ser objetivable; tan solo el 26% de los casos la presentan al inicio, y el 62% en algún momento del curso evolutivo de la enfermedad[3,6].

Las complicaciones son consecuencia directa de la hemólisis intravascular y del secuestro de NO por la hemoglobina libre. La depleción de NO produce vasoconstricción periférica, que cursa con disfagia, disfunción eréctil, dolores abdominales, dolor torácico y frecuentemente astenia profunda que impide el desarrollo de la vida normal.

Las complicaciones más frecuentes son las trombosis, que son la principal causa de muerte de la HPN (del 40-67% según las series). Las trombosis son principalmente venosas, y pueden localizarse en lugares inusuales como venas suprahepáticas, porta, esplénica, mesentérica, cava inferior, venas del sistema nervioso central, venas dérmicas o vena central de la retina, aunque debe tenerse presente que aproximadamente el 15% se producen en la circulación arterial, especialmente en arterias cerebrales y coronarias[7–9].

La hipertensión pulmonar y la insuficiencia renal también pueden formar parte de las complicaciones especialmente graves de la enfermedad[10,11]. Ocasionalmente los pacientes desarrollan insuficiencia renal aguda, generalmente reversible, que puede requerir diálisis. Un 65% de los pacientes presentan insuficiencia renal crónica, siendo grave (estadio 3 o superior) en el 21% de los casos[12].

El embarazo, al elevar el riesgo trombótico, complica el curso natural de la enfermedad, causando un aumento de la morbimortalidad materno-fetal. Se ha estimado que la mortalidad materna durante el embarazo y el periodo inmediato posparto es del 12-21%[13,14]. Asimismo, existe riesgo de aborto o prematuridad[13,14].

La asociación con insuficiencia medular, especialmente con la aplasia medular, está ampliamente reconocida en todas las series de pacientes, precediendo al diagnóstico de HPN en un gran número de casos.

Hasta 2007, los pacientes con HPN hemolítica eran tratados principalmente con soporte transfusional. Un gran avance terapéutico ha sido la aprobación, tanto por la *Food and Drug Administration* (FDA, «Agencia Americana del Medicamento») como por la *European Medicines Agency* (EMA, «Agencia Europea del Medicamento»), del anticuerpo monoclonal eculizumab. Fue autorizado por primera vez en España para su uso en pacientes adultos con HPN el 20 de junio de 2007, y en abril de 2013 se extendió la indicación a pacientes pediátricos. De forma relevante, el 30 de marzo de 2015 la EMA modificó el criterio de indicación, incluyendo a los pacientes con una alta actividad de la enfermedad definida como hemólisis elevada junto con uno o más de los síntomas clínicos asociados (astenia, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, anemia, trombosis, disfagia o disfunción eréctil).

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando la proteína C5 del complemento, con lo que se impide la activación del complemento terminal y por lo tanto la hemólisis[15,16]. El uso del eculizumab estabiliza los niveles de hemoglobina y reduce las necesidades transfusionales y los síntomas relacionados con la disfunción del músculo liso, disminuyendo la astenia y mejorando significativamente la calidad de vida[17]. También se ha demostrado que reduce el riesgo relativo de tromboembolia en un 85% y la frecuencia de reducción en los casos ya tratados con anticoagulantes por episodios oclusivos vasculares previos es del 94%[8]. Asimismo, mejora la hipertensión pulmonar y la insuficiencia renal, sobre todo en los estadios más tempranos. De la misma forma, se ha empleado en mujeres embarazadas con HPN, obteniendo respuestas esperanzadoras, y sin riesgo para la madre ni para el feto[13,18,19]. Recientemente se ha publicado el seguimiento de la mayor serie de pacientes gestantes con HPN, evidenciándose la eficacia y seguridad del eculizumab en este grupo de pacientes[20].

En el momento actual, después de más de 12 años de tratamiento, existe suficiente experiencia acumulada como para afirmar que el tratamiento con eculizumab ha cambiado la historia natural de la HPN. En una enfermedad que tenía una expectativa de vida acortada respecto a la población general, con una mediana de supervivencia de 10-15 años desde el diagnóstico, hay datos que muestran que el tratamiento con eculizumab produce un aumento significativo de la esperanza de vida, y está demostrado su efecto en la mejora de la calidad de vida, siendo un fármaco con un buen perfil de seguridad y bien tolerado en general[21]. Recientemente, el grupo de expertos en HPN del Hospital de Leeds en Inglaterra ha publicado un estudio retrospectivo en el que el tratamiento con

Cómo citar este artículo: Villegas A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Med Clin (Barc). 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012

eculizumab mejora la supervivencia de los pacientes con HPN, respecto a un grupo control de población general sana de igual edad y sexo[22].

Debido al rápido ritmo de los avances en el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento, resulta necesario homogeneizar y adaptar las directrices de actuación clínica para facilitar el control de los pacientes con HPN clásica o hemolítica.

Con el objetivo de abordar esta necesidad se creó el Grupo Español de Trabajo de HPN, auspiciado por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, que en el 2011 publicó en *Medicina Clínica* un primer documento de consenso para el manejo de la HPN[23]. Los nuevos datos publicados a finales de ese mismo año motivaron una nueva reunión del grupo en noviembre de 2011, que suscitó una actualización de la Guía de consenso en mayo de 2012. Ante la disponibilidad de nueva evidencia se realizó una segunda reunión en diciembre de 2013 que dio lugar a otra actualización de las guías en junio de 2014[24]. En enero de 2015 el Grupo de Trabajo se reunió nuevamente con el propósito de seguir actualizando el documento, en concreto en relación con los siguientes aspectos: la indicación para el estudio de poblaciones de HPN, la detección del clon HPN mediante citometría de flujo, el seguimiento de los pacientes con HPN y el tratamiento de la enfermedad. Previamente a la reunión se identificaron (mediante búsqueda en Embase y Medline) los artículos publicados con información nueva relacionada con estas áreas. La selección de los artículos a revisar se realizó según criterio de los expertos. La clasificación de las publicaciones seleccionadas con base en el nivel de evidencia se llevó a cabo mediante el sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia, considerando en el nivel 1 los ensayos clínicos aleatorizados, en el nivel 2 los estudios de cohortes, en el nivel 3 los estudios de casos y controles, y en el nivel 4 las series de casos. Debido a la idiosincrasia de la HPN, clasificada como enfermedad ultrarara, el grado de recomendación se categorizó en base al criterio clínico y experiencia de los expertos. De forma adicional, para la actualización del presente documento se ha tenido también en cuenta la información referente al manejo de la enfermedad en la práctica clínica recogida en la base de datos del Registro Nacional e Internacional de la HPN (PNH *registry*). Durante la reunión se presentó la evidencia seleccionada para, posteriormente, proceder a debatir las recomendaciones en ella recogida. A efectos de establecer el grado de consenso para cada una de las recomendaciones, los asistentes expresaron su grado de acuerdo mediante votación, considerando como recomendaciones aceptadas aquellas en las que al menos el 66% de los asistentes se mostró de acuerdo. En la reunión de diciembre de 2013 se invitó a participar a un grupo de evaluadores externos constituido por 3 hematólogos expertos en HPN, para la revisión, discusión y validación de las recomendaciones propuestas en las sucesivas actualizaciones del documento de consenso.

En el presente artículo se recogen las recomendaciones establecidas en la última reunión del grupo (mayo 2015) con relación a las 4 áreas definidas anteriormente (fig. 1).

Indicaciones para el estudio de poblaciones de hemoglobinuria paroxística nocturna

El diagnóstico de la HPN debe realizarse mediante citometría de flujo. El estudio de poblaciones de HPN está indicado en pacientes que presenten una o varias de las siguientes manifestaciones:

- Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa.
- Hemoglobinuria.
- Trombosis no explicadas, venosas o arteriales, en pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios: pacientes jóvenes, presencia de trombosis en localizaciones inusuales (venas intraabdominales, síndrome de Budd-Chiari, cerebrales, dérmicas, etc.), evidencia de hemólisis y/o citopenia.
- Disfagia intermitente o dolor abdominal de etiología no aclarada con evidencia de hemólisis.
- Aplasia medular (al diagnóstico y anualmente durante el seguimiento).
- Síndrome mielodisplásico hipoplásico.
- Citopenias idiopáticas y mantenidas de significado incierto.

Detección del clon HPN mediante citometría de flujo

El análisis mediante citometría de flujo se utiliza actualmente, además de para el rastreo diagnóstico, para llevar a cabo la monitorización de la enfermedad y del tratamiento (ver tabla 1).

Tipo de muestra y poblaciones celulares de interés

El estudio de poblaciones de HPN se realiza, de forma rutinaria, en muestras de sangre periférica. La identificación del déficit en la expresión GPI se lleva a cabo en un primer paso en granulocitos neutrófilos y en monocitos. En los casos en los que se ha demostrado presencia de células con deficiencia de proteínas ancladas por GPI (clon HPN), se realiza en un segundo paso el estudio de hematíes.

El análisis de los leucocitos para la detección de poblaciones HPN es el mejor método disponible para evaluar correctamente el tamaño del clon deficitario en GPI. Los linfocitos, debido a su larga vida media y la expresión variable de distintas proteínas GPI no constituyen una población adecuada; mientras que los monocitos y los neutrófilos son poblaciones idóneas dado su número, la correlación entre el tamaño de clon entre ellas y que pueden ser fácilmente evaluados en paralelo. El estudio en leucocitos es la técnica de elección para detectar clones HPN, tanto en estudios de baja como de alta sensibilidad, y para el seguimiento de pacientes con clon HPN[25,26].

Marcadores asociados a glucosyl phosphatidyl inositol

Existen varias opciones para la construcción de la estrategia de selección de granulocitos neutrófilos y monocitos[25]. En la investigación del déficit de expresión de proteínas asociadas a GPI en estas poblaciones, es de especial utilidad el uso de FLAER, un derivado fluorescente de la toxina bacteriana aerolisina que se une a GPI en distintas poblaciones de leucocitos, en combinación con marcadores de CD157. Otra opción es realizar el análisis en estas subpoblaciones con FLAER y marcadores de CD24 (o CD16) y CD14. Si no se dispone de FLAER, una alternativa es utilizar marcadores de CD157PE en combinación con los de CD24 (o CD16) y CD14. La combinación de marcadores de CD45 y CD10 permite identificar granulocitos neutrófilos, mientras que para los monocitos se utilizan los marcadores de CD45 y CD64.

En el caso de detectar deficiencias en la expresión de proteínas asociadas a GPI en granulocitos neutrófilo o monocitos, es necesario llevar a cabo el segundo paso que consiste en evaluar el CD59 en hematíes. La expresión de CD59 es más informativa que la expresión de CD55 y otros antígenos como CD58, ya que se encuentran en mayor número en la superficie de los hematíes. Aunque otras opciones pueden funcionar, se recomienda y existe más experiencia con anticuerpos conjugados con PE para la detección de moléculas GPI. No se recomiendan marcajes simultáneos de CD55 y CD59, dado que exige una cuidadosa titulación de los reactivos para evitar aglutinación entre los hematíes. En el caso de realizar técnicas de alta sensibilidad, es fundamental utilizar antígenos para la selección positiva de hematíes, donde solo existe información de la utilidad de CD235a.

Cómo citar este artículo: Villegas A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Med Clin (Barc). 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012

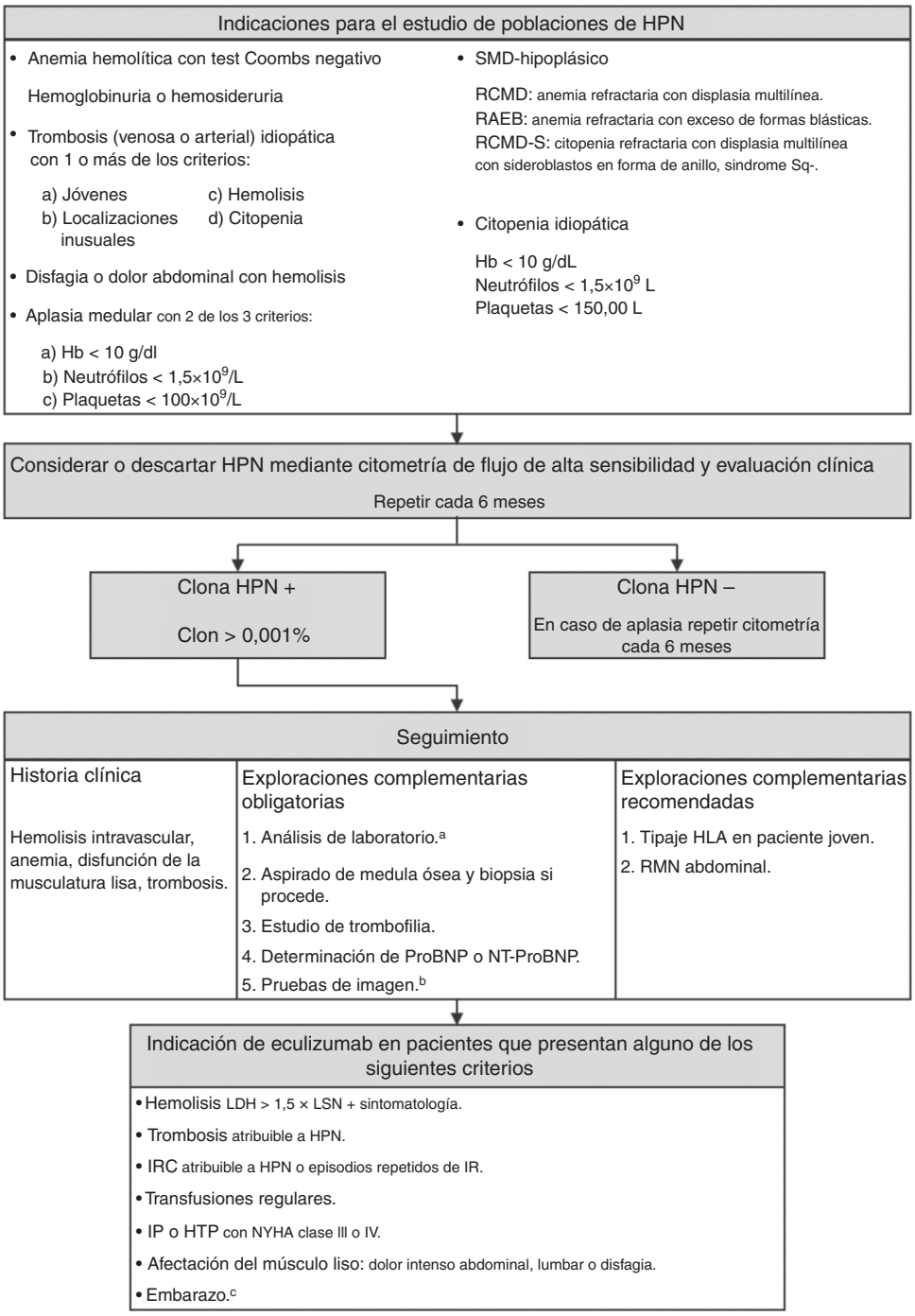
Indicaciones para el estudio de poblaciones de HPN
• Anemia hemolítica con test Coombs negativo
Hemoglobinuria o hemosideruria
• Trombosis (venosa o arterial) idiopática con 1 o más de los criterios:
a) Jóvenes
b) Localizaciones inusuales
c) Hemolisis
d) Citopenia
• Disfagia o dolor abdominal con hemolisis
• Aplasia medular con 2 de los 3 criterios:
a) Hb < 10 g/dl
b) Neutrófilos < 1,5×10^9/L
c) Plaquetas < 100×10^9/L
• SMD-hipoplásico
RCMD: anemia refractaria con displasia multilínea.
RAEB: anemia refractaria con exceso de formas blásticas.
RCMD-S: citopenia refractaria con displasia multilínea con sideroblastos en forma de anillo, sindrome Sq-.
• Citopenia idiopática
Hb < 10 g/dL
Neutrófilos < 1,5×10^9 L
Plaquetas < 150,00 L
Considerar o descartar HPN mediante citometría de flujo de alta sensibilidad y evaluación clínica
Repetir cada 6 meses
Clona HPN +
Clon > 0,001%
Clona HPN –
En caso de aplasia repetir citometría cada 6 meses
Seguimiento
Historia clínica
Hemolisis intravascular, anemia, disfunción de la musculatura lisa, trombosis.
Exploraciones complementarias obligatorias
1. Análisis de laboratorio.a
2. Aspirado de medula ósea y biopsia si procede.
3. Estudio de trombofilia.
4. Determinación de ProBNP o NT-ProBNP.
5. Pruebas de imagen.b
Exploraciones complementarias recomendadas
1. Tipaje HLA en paciente joven.
2. RMN abdominal.
Indicación de eculizumab en pacientes que presentan alguno de los siguientes criterios
• Hemolisis LDH > 1,5 × LSN + sintomatología.
• Trombosis atribuible a HPN.
• IRC atribuible a HPN o episodios repetidos de IR.
• Transfusiones regulares.
• IP o HTP con NYHA clase III o IV.
• Afectación del músculo liso: dolor intenso abdominal, lumbar o disfagia.
• Embarazo.c

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la HPN.
[a] Hemograma completo, reticulocitos, *lactate dehydrogenase* (LDH, «deshidrogenasa láctica»), bilirrubina indirecta, haptoglobina, hemoglobina en plasma, hemoglobinuria, hemosidenuria, vitamina B12, eritropoyetina sérica, hierro, ácido fólico, Coombs directo, creatinina, tasa de filtrado glomerular estimada (eGFR), proteinuria. [b] Ecodoppler abdominal y cardíaco, resonancia magnética craneal o angiografía mediante tomografía computarizada helicoidal (anual o cambios clínicos). [c] Evaluar individualmente cada caso.
BNP: péptido natriurético tipo B; Hb: hemoglobina; HLA: *Human Leukocyte Antigen* («antígenos leucocitarios humanos»); HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; HTP: hipertensión pulmonar; IP: insuficiencia pulmonar; IR: insuficiencia renal; IRC: insuficiencia renal crónica; NYHA: *New York Heart Association;* RMN: resonancia magnética nuclear; SDM: síndrome mielodisplásico.

Combinaciones de marcadores

Para el primer y segundo paso mencionados, detección de leucocitos y hematíes respectivamente, se pueden emplear diferentes combinaciones de anticuerpos en función de las capacidades del laboratorio (ver tabla 1). La identificación correcta de las subpoblaciones y de los clones con déficit de GPI se puede realizar utilizando controles negativos y positivos o controles positivos con diferente intensidad de fluorescencia para cada marcador (ver tabla 1).

Cómo citar este artículo: Villegas A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Med Clin (Barc). 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012

Tabla 1
Identificación de células deficitarias en *glucosyl phosphatidyl inositol* (GPI, «glucosil-fosfatidil-inositol») por citometría de flujo en el diagnóstico de HPN

Variable de estudio	Recomendación
Tipo de muestra	Sangre periférica
Poblaciones	*Primer paso* Granulocitos neutrófilos y monocitos *Segundo paso* Hematíes
Marcadores GPI	Primer paso (granulocitos neutrófilos y monocitos): FLAER y CD157 o FLAER, CD24 (o CD16) y CD14 Alternativa (si no se dispone de FLAER): CD157PE, CD24 (o CD16) y CD14 Segundo paso (hematíes): CD59
Información adicional	
Marcadores adicionales de identificación celular	CD45 y CD10 o CD15 para granulocitos neutrófilos CD45 y CD64 para monocitos CD235a para hematíes
Combinaciones de marcadores para estudio de leucocitos[a]	5-fluorescencias (un tubo): FLAER CD157-PE CD45-PerCP CD64-APC CD10-APCH7 o FLAER CD157-PE CD45-PECy7 CD64-ECD CD10-PECy5 4-fluorescencias (2 tubos): FLAER CD157 (o CD24)-PE CD45-PerCP CD10-APC y FLAER CD157 (o CD14)-PE CD45-PerCP CD10-APC o FLAER CD157 (o CD24)-PE CD45-PECy7 CD10-PECy5 FLAER CD157 (o CD14)-PE CD45-PECy7 CD64-PECy5
Combinación de marcadores para estudio de hematíes	CD235a-FITC, CD59-PE (clon de referencia: MEM43)
Controles	Internos (poblaciones positivas y negativas o con diferente intensidad de fluorescencia para cada marcador)
Indicaciones	Rastreo diagnóstico; monitorización de la enfermedad y del tratamiento

[a] Diferentes combinaciones adaptadas a distintos citómetros de flujo.

Evaluación de los pacientes una vez confirmado el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna

Historia clínica

La HPN es una enfermedad sistémica que presenta múltiples manifestaciones clínicas. Por este motivo, la anamnesis debe ser exhaustiva para detectar la presencia de los síntomas y signos más característicos de hemólisis intravascular (orinas oscuras, ictericia), anemia, disfunción de la musculatura lisa (astenia intensa, disfagia, dolor abdominal, dolor torácico y disfunción eréctil en los varones) y de trombosis previas (dolor abdominal, disnea, focalidad neurológica y cefalea crónica entre otros).

Exploraciones obligatorias

- Análisis de laboratorio que incluya un hemograma completo con recuento de hemoglobina, neutrófilos, plaquetas, reticulocitos, estudio bioquímico de la *lactate dehydrogenase* (LDH, «deshidrogenasa láctica») bilirrubina directa e indirecta, haptoglobina, hemoglobina en plasma, hemoglobinuria, hemosiderinuria, perfil férrico (sideremia, transferrina, índice de saturación de transferrina y ferritina), niveles de vitamina B12, ácido fólico, eritropoyetina sérica y prueba de Coombs directa. También se debe realizar una valoración de la función renal mediante el análisis de los niveles plasmáticos de creatinina, el aclaramiento de creatinina, la proteinuria y el sedimento urinario.
- Aspirado de médula ósea para llevar a cabo un estudio morfológico y de tinción de hierro. Para realizar un diagnóstico diferencial completo es recomendable incluir el estudio citogenético.
- Biopsia de médula ósea si los datos analíticos sugieren una aplasia medular.
- Estudios de trombofilia.
- Ecografía Doppler abdominal.
- Ecocardiografía Doppler: si hay evidencia de hipertensión pulmonar hay que solicitar una angiotomografía computarizada pulmonar.
- Determinación de ProBNP o NT-ProBNP.
- Resonancia magnética (RM) craneal o angiotomografía computarizada (según criterio radiológico) en caso de cefalea u otros síntomas neurológicos.

Otras exploraciones recomendables

En función de cada caso se puede valorar realizar otras exploraciones que complementen las nombradas anteriormente. En pacientes jóvenes se recomienda realizar una tipificación de *Human Leukocyte Antigen* (antígenos leucocitarios humanos) por la posibilidad de un eventual trasplante de progenitores hematopoyéticos. El estudio radiológico por RM abdominal es útil para evaluar el grado de afectación renal y hepática del depósito de hierro.

Seguimiento

Los pacientes con HPN requieren un seguimiento exhaustivo con exámenes analíticos trimestrales y controles de la función renal (creatinina, aclaramiento de creatinina, sedimento y proteinuria) cada 6 meses. Es recomendable llevar a cabo una evaluación del tamaño clonal mediante citometría de flujo a los 6 meses del diagnóstico para valorar la estabilidad del paciente, de forma que en tal caso se pueda valorar realizar la cuantificación del clon de forma anual. Anualmente o en caso de observar cambios en el comportamiento clínico o biológico de la enfermedad, se recomienda realizar nuevas valoraciones en función de las características de cada paciente mediante la realización de RM torácica y abdominal, ecografía Doppler abdominal y ecocardiografía Doppler.

Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna

El principal objetivo del tratamiento de la HPN debe de ser reducir la hemólisis y minimizar el riesgo de complicaciones dado el impacto sistémico de la enfermedad. Adicionalmente, el tratamiento de la HPN puede requerir terapia de soporte que incluye transfusiones de concentrados de hematíes, suplementos de ácido fólico y hierro, profilaxis antitrombótica y tratamiento anticoagulante de las complicaciones trombóticas. Los corticoides se han utilizado ampliamente y durante años en el tratamiento de la HPN, sin embargo no existe clara evidencia de sus beneficios.

Un gran avance terapéutico ha sido la aprobación del anticuerpo monoclonal eculizumab, que permite controlar la hemólisis y las consecuencias fisiopatológicas de la enfermedad. El único tratamiento potencialmente curativo de la HPN es el alotransplante de progenitores hematopoyéticos. No obstante, a pesar de los mejores resultados conseguidos con este procedimiento en los últimos años, todavía se asocia a una elevada morbimortalidad y queda reservado para pacientes muy seleccionados, en especial aquellos con aplasia medular muy severa asociada.

Cómo citar este artículo: Villegas A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Med Clin (Barc). 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012

Tabla 2
Posología de eculizumab

Población	Fase inicial	Fase de mantenimiento
Pacientes adultos (≥ 18 años de edad)	600 mg semanales × 4	900 mg la 5.ª semana; después 900 mg cada 14 ± 2 días
Pacientes pediátricos con peso corporal:		
30-< 40 kg	600 mg semanales × 2	900 mg la 3.ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20- < 30 kg	600 mg semanales × 2	600 mg la 3.ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10- < 20 kg	600 mg semanales × 1	300 mg la 2.ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5- < 10 kg	300 mg semanales × 1	300 mg la 2.ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Eculizumab

Indicaciones

Actualmente se dispone de datos que apoyan el uso de eculizumab en pacientes con HPN para cualquiera de las siguientes indicaciones:

a) Pacientes con anemia hemolítica intravascular crónica que presentan LDH 1,5 veces por encima del límite superior normal y sintomatología clínica debida a anemia hemolítica, pudiendo manifestarse, entre otros síntomas, como una importante afectación de la calidad de vida.
b) Pacientes con trombosis atribuible a HPN.
c) Pacientes con insuficiencia renal crónica atribuible a HPN o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda.
d) Pacientes con requerimiento transfusional regular debido a hemólisis.
e) Pacientes con insuficiencia pulmonar que presentan disnea y/o dolor torácico resultante en una limitación de la actividad normal (*New York Heart Association* clase III o IV) y/o diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar cuando otras causas de la misma hayan sido excluidas.
f) Pacientes con afectación del músculo liso que presentan episodios recurrentes de dolor intenso (abdominal, lumbar o espasmo esofágico con historia de disfagia) que requieren hospitalización o que toman analgésicos opioides de forma habitual. Antes de iniciar el tratamiento con eculizumab en estos pacientes deben descartarse otras causas.
g) El embarazo en una paciente con HPN implica un alto riesgo de trombosis para la madre y el feto, pudiendo el tratamiento con eculizumab prevenir estas complicaciones. No obstante, se recomienda valorar su uso de forma individualizada.

Recientemente, la EMA ha aprobado la modificación de los criterios de indicación para el tratamiento con eculizumab, quedando incluidos los pacientes con una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones. La elevada actividad de la enfermedad se define como hemólisis elevada junto con uno o más de los síntomas clínicos asociados: astenia, hemoglobinuria, dolor abdominal, disnea, anemia, trombosis, disfagia y/o disfunción eréctil.

El registro de HPN (M07-001) se utilizó para evaluar la eficacia de eculizumab en pacientes con HPN sin antecedentes de transfusiones de hematíes. Estos pacientes tuvieron una alta actividad de la enfermedad definida como hemólisis elevada (LDH ≥ 1,5 × LSN) y la presencia de uno o más síntomas clínicos relacionados; fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), anemia (hemoglobina < 10 g/dl), acontecimiento adverso vascular grave (incluyendo trombosis), disfagia o disfunción eréctil.

Al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con eculizumab es obligatoria la vacunación frente al meningococo con una vacuna conjugada que incluya los serotipos A, C, Y y W135, además de la vacunación contra el serotipo B (Bexero).

Posología

El eculizumab se administra vía intravenosa a una dosis semanal de 600 mg durante 4 semanas. En la quinta semana se administra una dosis de 900 mg y en adelante se administra de forma ininterrumpida la dosis de 900 mg/14 días aproximadamente (entre 12 y 16 días). En pacientes con peso corporal inferior a 40 kg, la posología variará en función del peso (ver tabla 2).

Seguimiento

La evaluación y la monitorización del tratamiento se llevan a cabo mediante análisis de laboratorio regulares que incluyan un hemograma completo, recuento de reticulocitos y estudio bioquímico de la LDH. Trimestralmente se recomienda llevar a cabo un estudio de la función renal y evaluar el perfil férrico (sideremia, transferrina, IST y ferritina). En caso de sobrecarga férrica, se debe considerar realizar una RM abdominal para analizar el depósito de hierro hepático, y repetirla cada 12 meses. Además de estos parámetros también debe realizarse una prueba de Coombs directa global y un test anti-C3 cada 3-6 meses.

Dada la mayor predisposición a sepsis por meningococo en los pacientes que reciben eculizumab se aconseja tratamiento antibiótico profiláctico con penicilina oral 400 mg/12 h o con el protocolo antibiótico profiláctico establecido en cada centro.

Debe considerarse siempre la eventualidad de una infección meningocócica no cubierta por la vacunación. Por ello, en el caso de que un paciente en tratamiento con eculizumab presente dolor de cabeza, fiebre, náuseas, rigidez de cuello o espalda, erupciones, confusión, dolores musculares, sensibilidad a la luz o cualquier otro síntoma de enfermedad, debe contactar inmediatamente con su hematólogo o con el servicio de urgencias de su hospital o del centro más cercano y mostrar su tarjeta de seguridad.

Criterios de continuación

El beneficio del tratamiento con eculizumab debe revisarse cada 6 meses, de acuerdo con la mejoría clínica y analítica del paciente. Asimismo, se excluirán del tratamiento los pacientes con falta de cumplimiento terapéutico o de sus medidas preventivas. No obstante, antes de suspender el tratamiento se debe proceder a una evaluación exhaustiva del caso y valorar pros y contras de la decisión.

Alotrasplante hematopoyético

El alotrasplante hematopoyético se recomienda en pacientes con HPN e insuficiencia medular grave asociada que cumpla con los criterios para alotrasplante hematopoyético del grupo Pethema-GETH para aplasia medular.

Registro Nacional e Internacional de la hemoglobinuria paroxística nocturna

El registro de la HPN tiene como objetivo observar la evolución natural de los pacientes con HPN, y la seguridad y la eficacia del tratamiento con eculizumab a largo plazo. Dada la baja frecuencia de

Cómo citar este artículo: Villegas A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Med Clin (Barc). 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012

esta enfermedad, se aconseja centralizar los datos de los pacientes con HPN en el registro nacional e internacional para seguir avanzando en su manejo y tratamiento.

El perfil de pacientes a incluir en el registro son aquellos con una clona deficitaria en GPI, los que tengan diagnóstico de HPN en cualquiera de sus variantes y no estén en tratamiento, y los pacientes con diagnóstico de HPN que estén recibiendo eculizumab.

La recogida de los datos se realiza en cuadernos electrónicos a través de la web (https:www.webcrf.net/pnhregistry). Los cuestionarios se deben completar en el momento de la inclusión en el registro y cada 6 meses. En España, la empresa encargada de su implementación es ICON (PNHregistry@iconplc.com), a la que se puede solicitar información a través del teléfono gratuito (0) 80042662000.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Alexion Pharma España su apoyo en el desarrollo del consenso. Los servicios editoriales fueron proporcionados por Ogilvy Healthworld Barcelona y financiados por Alexion Pharma España.

Bibliografía

1. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell. 1993;73:703–11.
2. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995;333:1253–8.
3. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106:3699–709.
4. Brodsky Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2009;113:6522–7.
5. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: A novel mechanism of human disease. JAMA. 2005;293:1653–62.
6. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99:922–9.
7. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood. 2003;102:3587–91.
8. Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007;110:4123–8.
9. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;121:4985–96, quiz 5105.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39:S1–266.
11. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. Nefrologia. 2008;28:273–82.
12. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 2010;85:553–9.
13. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. Br J Haematol. 2010;149:446–50.
14. De Guibert S, Peffault de Latour R, Varoqueaux N, Labussiere H, Rio B, Jaulmes D, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: The French experience. Haematologica. 2011;96:1276–83.
15. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2004;350:552–9.
16. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355:1233–43.
17. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008;111:1840–7.
18. Marasca R, Coluccio V, Santachiara R, Leonardi G, Torelli G, Notaro R, et al. Pregnancy in PNH: Another eculizumab baby. Br J Haematol. 2010;150:707–8.
19. Danilov AV, Smith H, Craigo S, Feeney DM, Relias V, Miller KB. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and pregnancy in the era of eculizumab. Leuk Res. 2009;33:e4–5.
20. Kelly RJ, Hochsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Roth A, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2015;373:1032–9.
21. Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2013;162:62–73.
22. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. Blood. 2011;117:6786–92.
23. Urbano-Ispizua A, Gaya A, Colado E, Lopez M, Arrizabalaga B, Vicente V, et al. [Diagnosis and treatment of nocturnal paroxysmal hemoglobinuria]. Med Clin (Barc). 2011;136:121–7.
24. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, et al. Guía clínica HPN. Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. 2014 [consultado Mayo 2015]. Disponible en: http://www.sehh.es/en/documents/guides-and-documents/2605-guias-de-consenso-sobre-diagnostico-y-tratamiento-de-la-hemoglobinuria-paroxistica-nocturna-hpn-actualizacion-2014.html
25. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom. 2010;78:211–30.
26. Sutherland DR, Illingworth A, Keeney M, Richards SJ. High-sensitivity detection of PNH red blood cells, red cell precursors, and white blood cells. Curr Protoc Cytom. 2015;72:6 37 1–629.

Cómo citar este artículo: Villegas A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Med Clin (Barc). 2016. http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012